

Title	表在性膀胱腫瘍に対するピラルビシン(Pirarubicin:THP)による術前膀胱内注入療法の検討
Author(s)	橋村, 孝幸; 白波瀬, 敏明; 井上, 貴博; 山崎, 俊成; 寺田, 直樹; 小倉, 啓司; 荒井, 陽一; 飛田, 収一; 上田, 朋宏
Citation	泌尿器科紀要 (2005), 51(7): 439-442
Issue Date	2005-07
URL	http://hdl.handle.net/2433/113649
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

表在性膀胱腫瘍に対するピラルビシン (Pirarubicin: THP) による 術前膀胱内注入療法の検討

橋村 孝幸¹, 白波瀬敏明¹, 井上 貴博^{1*1)}

山崎 俊成¹, 寺田 直樹^{2*3)}, 小倉 啓司^{2*4)}

荒井 陽一^{2*2)}, 飛田 収一³, 上田 朋宏⁴

¹国立病院機構姫路医療センター泌尿器科, ²倉敷中央病院泌尿器科

³京都市立病院泌尿器科, ⁴公立甲賀病院泌尿器科

A RANDOMIZED STUDY OF PROPHYLACTIC INTRAVESICAL INSTILLATION OF PIRARUBICIN (THP) PRIOR TO TRANSURETHRAL RESECTION OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Takayuki HASHIMURA¹, Toshiaki SHIRAHASE¹, Takahiro INOUE¹,

Toshinari YAMASAKI¹, Naoki TERADA², Keiji OGURA²,

Yoichi ARAI², Shuichi HIDA³ and Tomohiro UEDA⁴

¹The Department of Urology, National Himeji Medical Center

²The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

³The Department of Urology, Kyoto City Hospital

⁴The Department of Urology, Kohka Public Hospital

A prospective randomized study was conducted to evaluate the efficacy of prophylactic intravesical instillation of pirarubicin (THP) prior to transurethral resection (TUR) of superficial bladder cancer. A total of 63 patients were randomized into two groups, the THP group and the control group. In the THP group, 30mg of THP dissolved in 50ml saline was administered 4 times intravesically for 4 consecutive days before TUR. In the control group, no instillation was performed before TUR. The patients were followed by cystoscopy and urinary cytology every 3 months.

The non-recurrence rates in the THP group and control group were 54.1% versus 37.6% at 1 year and 40.4% versus 26.8% at 2 years, respectively ($P=0.086$). Time to recurrence for tumors larger than 1 cm was significantly longer in the THP group ($P=0.0137$). Time to recurrence for single and grade 1+2 tumors tended to be longer in the THP group ($P=0.09$, $P=0.079$). No significant adverse effects were observed in any patient.

Our findings suggest that intravesical THP instillation prior to TUR would be effective for patients with single, low grade lesions larger than 1 cm of superficial bladder cancer.

(Hinyokika Kiyo 51: 439-442, 2005)

Key words: Superficial bladder cancer, Pirarubicin (THP), Intravesical instillation, TUR, Prospective randomized study

緒 言

筋層浸潤のない表在性膀胱癌 (Ta T1) の大部分は、通常、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor; TUR) で治療される。しかし、ほぼ1年以内に30~50%程度に表在性膀胱癌が再発し、また再発を繰り返すうちに5~20%に浸潤癌への進展が報告されている¹⁾。これまで再発予防の目

的として、thio-TEPA, MMC, adriamycin (ADR)²⁾, pirarubicin (THP)^{3~5)}などの抗癌剤の膀胱内注入療法の成績が報告されている。膀胱内注入療法は、多くは再発予防を目的としてTUR後に施行される。今回、膀胱腫瘍の膀胱内播種の防止を目的として、TUR術前膀胱内注入療法の効果を検討した。

なお、本研究は4施設の共同研究として実施された。

対 象 と 方 法

1 対象および症例選択基準

1998年10月から2000年10月までの2年間にTURの適応と判断された初発・再発の表在性膀胱癌のうち、

*1 現: 京都大学医学部泌尿器科

*2 現: 東北大学医学部泌尿器科

*3 現: 大阪赤十字病院泌尿器科

*4 現: 大津赤十字病院泌尿器科

以下の基準を満たす63症例である。

1) 初発および再発の原発性表在性膀胱腫瘍で、かつ病理組織学的診断により移行上皮癌と確定した症例(ただし、primary CISの症例は除外する。)

2) 再発例では、先行治療から1カ月間以上のwash out 期間をおいた症例(ただし、前治療でアンスラサイクリン系薬剤の投与が1年以内に施行された症例については除外する。)

3) 原則として重篤な肝、腎、骨髓機能障害を持たない症例

4) その他重篤な合併症を有しない症例

5) 主治医が不適当と判断した症例は除外する

6) 本人または代理人の同意を得られた症例

試験方法は、封筒法により THP 注入群と対照群に無作為に割付けた。

2. 膀胱内注入の方法

THP 注入群は TUR 施行前に1日1回、THP 30 mg を膀胱内に計4回注入した (Fig. 1)。なお、THP の4回目の膀胱内注入は TUR 施行当日に実施した。膀胱内注入は THP 30 mg を2~3 ml の蒸留水で溶解した後、生理食塩液で希釈し全量を 50 ml にした。注入液の膀胱内把持時間は30分間とした。

[対象群] TURBT のみ

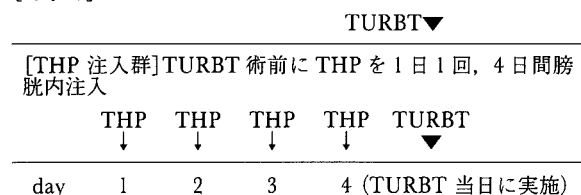


Fig. 1. Methods.

Table 1. Patient characteristics

		THP 注入群	対照群	p-value	
症例数		30	33		
性別	男/女	25/5	24/9	.312	Chi-sq
年齢 (歳)	Mean±SD	67.1±11	66.9±8.4	.929	T-test
初発再発	初発/再発 不明	17/12 1	20/11 2	.639	Chi-sq
最大腫瘍径	1 cm 未満 1~3 cm 3 cm 以上 不明	13 13 3 1	11 15 5 2	.689	Chi-sq
腫瘍数	単発 多発 不明	13 17 —	11 20 2	.530	Chi-sq
異型度	G1 G2 G3 不明	7 17 5 1	8 18 4 3	.910	Chi-sq

3. 臨床効果判定

対照群ならびに THP 注入群ともに、TUR 施行後3カ月ごとに内視鏡および尿細胞診にて再発の有無を確認した。

4. 検定方法

初回再発までの期間を非再発期間として Kaplan-Meier 法による非再発率を算出し、再発予防効果を検討した。両群の差の検定は、Logrank 検定および generalized Wilcoxon 検定を用いて行った。解析には SAS を用いた。

結 果

1. 対象症例の背景 (Table 1)

登録例63例中、対照群は33例、THP 注入群30例であった。THP 注入群はすべての症例で治療を完遂することが出来た。2群間において性別、年齢、初発再発、最大腫瘍径、腫瘍数、異型度に有意の差はなかった。

2. 膀胱注入群の直接効果

THP 注入群30例中1例で CR が得られた。再発、腫瘍径 1 cm 未満、多発、grade 1 の症例で341日目に再発した。逆に増大した症例はなかった。

3 非再発率の検討

1) 全症例における非再発率 (Fig. 2)

対照群33例と THP 注入群30例の2群間で非再発率の検討を Kaplan-Meier 法により行った。1年目の非再発率は対照群37.6%、THP 注入群54.1%、2年目の非再発率は対照群26.8%、THP 注入群40.4%であり、THP 注入群に再発抑制傾向が認められた (generalized Wilcoxon test $p=0.086$, Logrank test $p=0.188$)。また、非再発期間の中央値は対照群211日、THP 注入群511日であった。

2) 初発・再発別の非再発率

初発・再発において THP 注入群の非再発率を検討したが、対照群との有意な差は認められなかった。

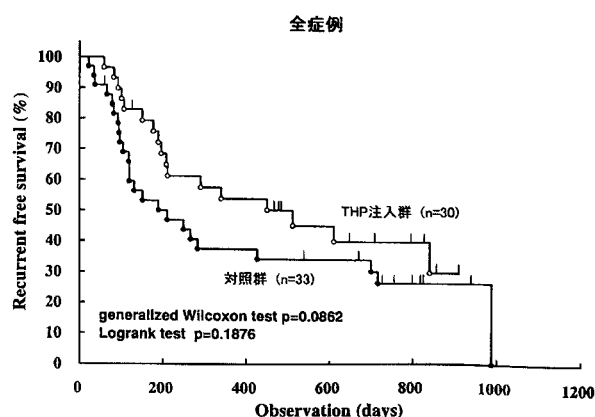


Fig. 2. Non-recurrence rates for all patients.

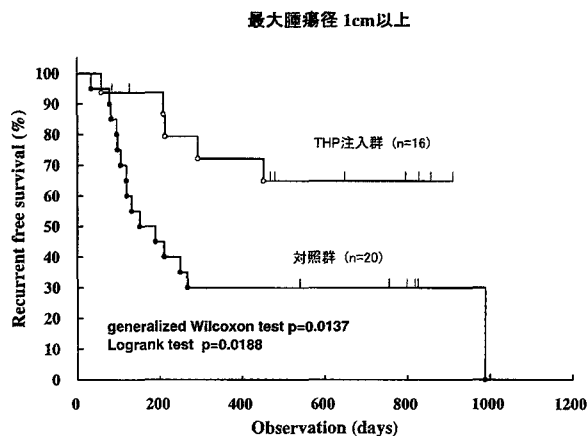


Fig. 3. Non-recurrence rates of tumor larger than 1 cm.

3) 腫瘍径別の非再発率 (Fig. 3)

腫瘍径に対する検討の結果, 1 cm 以上の腫瘍径症例において THP 注入群 (n=16) は対照群 (n=20) に比べ有意に非再発期間を延長させた (generalized Wilcoxon test $p=0.0137$, Logrank test $p=0.0188$). 腫瘍径 1 cm 未満の症例においては非再発期間に有意な差は認められなかった。

4) 単発・多発別の非再発率 (Fig. 4)

単発・多発症例別に対する非再発率の検討では,

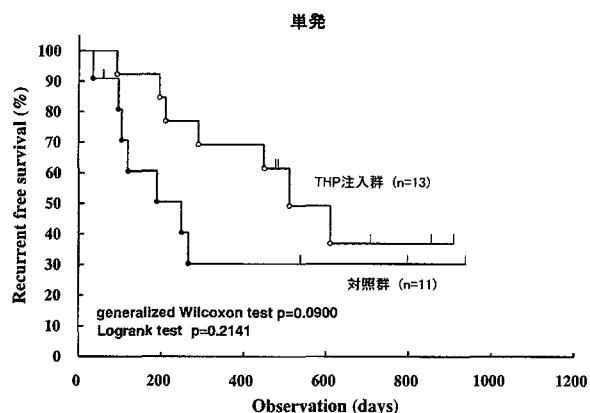


Fig. 4. Non-recurrence rates of single tumor.

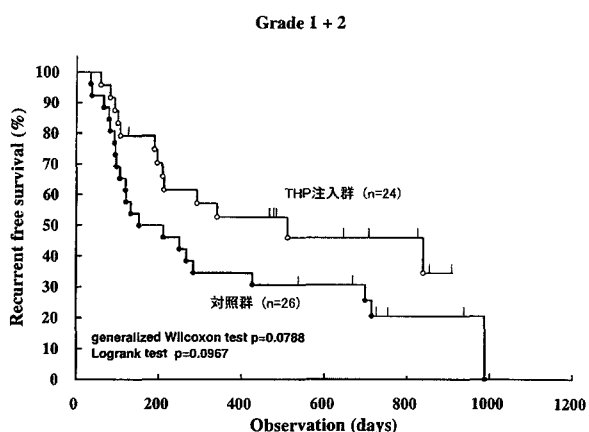


Fig. 5. Non-recurrence rates of grade 1+2 tumor.

THP 注入群 (n=13) は対照群 (n=11) に比べて単発症例で再発期間の延長傾向が認められた ($p=0.09$). 多発の症例では有意な差は認められなかった。

5) 異型度別非再発率 (Fig. 5)

異型度別に対する非再発率の検討では, grade 1 と grade 2 の症例で, THP 注入群 (n=24) は対照群 (n=26) に比べて再発抑制期間の延長傾向が認められた (generalized Wilcoxon test $p=0.0788$, Logrank test $p=0.0967$). Grade 3 の症例では有意な差は認められなかった。

4. 有害事象

THP 注入群での膀胱刺激症状や膀胱萎縮などの有害事象は認められなかった。

考 察

表在性膀胱腫瘍の異所性再発のメカニズムとして, 移植説と多中心説が古くから論議されている¹⁾ Hinotsu らは, TUR 後の再発には early phase と late phase の2つのパターンがあり, 膀胱療法は early phase 再発のハザードを下げるのに有効と報告している⁶⁾ 高橋らは⁷⁾, 分子生物学的手法を用いて, 表在性膀胱腫瘍の再発にも, 腫瘍細胞の移植が大きく関与していることを示唆した。移植が起こるならば, 腫瘍細胞が機械的に播種される TUR の手術時およびその直後が最も頻度が高いと考えられる。それゆえに, 腫瘍細胞の移植を抑制する目的で TUR 前から膀胱注を行うことは, 再発を抑制すると期待される。

術前の膀胱療法で PR が得られた症例では再発予防効果が高かったという報告もある⁸⁾ また, TUR 術前, 術後に膀胱注した症例では術後膀胱注のみの症例に比較し有意に再発率が減少したとする報告もある⁹⁾

一方, 術前膀胱注群と無治療群との検討で再発予防効果に差がなかったという報告もある¹⁰⁾

以上のように, ADR や THP の術前膀胱注の腫瘍再発予防効果に対して肯定的意見と否定的意見に分かれる。

今回のわれわれの研究では単発, low grade, 腫瘍径 1 cm 以上の症例で再発抑制効果が認められたので, 症例を選択すれば術前膀胱注は有効な方法と考えられる。1 cm 未満の症例では再発予防効果は得られなかった。一般的に, 1 cm 未満の症例は 1 cm 以上の症例に比べ再発傾向が低いので, 膀胱療法を施行しても有意差が出なかったと思われる。

膀胱内注入療法は TUR 後に施行されることが多い。術前でも術後でも抑制効果に差が認められなければ, 患者側の都合に合わせて治療スケジュールを組み立てられるので便利と思われる。われわれは, TUR 術後と術前の膀胱療法の再発予防効果を調べるために現在臨床研究を開始している。

患者の身体的、経済的負担の軽減、医療経済全体の圧縮という要因からも、膀胱療法の高効率な簡素化が社会的にも要求されている。最近ではTUR直後の1回膀胱療法も推奨されている¹¹⁾ われわれは、膀胱の回数を4回から2回に減らした臨床研究をすでに開始している。

THPの保持時間の設定であるが、菅野らは¹²⁾、10分間では効果の面で不十分であり、60分間では高度の膀胱刺激が発現することから、30分間が適当であると述べている。

一方、THPの薬剤濃度に関しては、20 mg/40 ml (500 µg/ml)、30 mg/50 ml (600 µg/ml)、30 mg/30 ml (1,000 µg/ml)で注入を行っている報告が多い。ただ、至適な薬剤濃度についての検討は少なく、THP 30 mgが20 mgに比べ再発予防効果があるとの報告¹³⁾や、薬剤濃度が高いほど膀胱刺激症状が強い傾向がみられているといった報告¹⁴⁾がある。

また、溶液量を50 mlとすることで、膀胱腫瘍表面と薬剤溶液との接触状態が良くなるといった報告がある¹⁵⁾ これらの報告から、今回は30分間の保持時間と、30 mg/50 ml (600 µg/ml)の薬剤濃度で実施した。

今回の症例割付は封筒法により行ったが、現在では比較試験を行う場合には中央登録方式が望ましい。

結 語

TUR術前のピラルビシン注入療法は単発、low grade および1 cm以上の腫瘍で再発予防効果が期待できる治療と思われた。

臨床的に問題となる副作用は認められなかった。

本論文の要旨は、第90回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- Henry NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- Lamm DL, van der Meijden APM, Akaza H, et al.: Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what their limitations and uses? *Int J Urol* **2**: 23-35, 1995
- 井原英有, 岡本英一, 宮本 賀, ほか: 初発表在性膀胱腫瘍に対するピラルビシン膀胱内注入療法の再発予防効果. *西日泌尿* **55**: 1174-1177, 1993
- 絹川敬吾, 吉川洋一, 田中啓幹, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する塩酸 pirarubicin 膀胱内注入療法による再発抑制効果の検討. *西日泌尿* **57**: 168-171, 1995
- 石井 龍, 中村英樹, 平塚義治, ほか: 表在性膀胱癌に対するピラルビシン膀胱内再発予防注入療法. *西本泌尿* **60**: 595-601, 1998
- Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al.: Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection. *Cancer* **86**: 1818-1826, 1999
- Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y, et al.: Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res* **58**: 5835-5841, 1998
- 金山博臣, 横田欣也, 黒川泰史, ほか: 表在性膀胱癌に対する Pirarubicin 膀胱内注入療法による再発抑制効果の検討. *癌と化療* **26**: 651-655, 1999
- Naito S, Iguchi A, Sagiya K, et al.: Significance of the preoperative intravesical instillation of doxorubicine and the oral administration of 5-Fluorouracil in preventing recurrence after a transurethral resection of superficial bladder cancer. *Int J Urol* **4**: 352-357, 1997
- 松村陽右, 赤座英之, 井坂茂夫, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Adriamycin 再発予防膀胱腔内注入療法 第4次研究 (術前注入療法の再発予防効果) 結果報告. *西日泌尿* **59**: 75-82, 1997
- Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al.: Randomized study of single early instillation of (2'R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. *Cancer* **94**: 2363-2368, 2002
- 菅野 理, 庄司則文, 畠山孝仁, ほか: ピラルビシン膀胱内注入療法における注入時間の検討. *癌と化療* **23**: 1169-1174, 1996
- 川村繁美, 藤岡知昭, 久保 隆, ほか: 表在性膀胱腫瘍術後再発予防に対する Pirarubicin (THP) 膀胱内注入療法の臨床的検討. *癌と化療* **23**: 465-470, 1996
- 川村壽一, 栃木宏水, 小幡浩司, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する Pirarubicin (THP) の膀胱内注入療法—Adriamycin との randomized study—. *泌尿紀要* **38**: 379-385, 1992
- 山内昭正, 森本信二, 林 哲夫, ほか: 膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法. *東京都臨床研究報告書* **1993**: 57-62, 1995

(Received on December 2, 2004)

(Accepted on March 15, 2005)